Склад

діюча речовина: монтелукаст;

1 таблетка жувальна по 5 мг містить 5 мг монтелукасту (у формі натрію монтелукасту – 5,2 мг);

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, ароматизатор вишневий (мальтодекстрин, крохмаль модифікований, мальтол), аспартам (Е 951), заліза оксид жовтий (Е 172), магнію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки жувальні.

Основні фізико-хімічні властивості:

Синглон® таблетки жувальні, 5 мг: кремового кольору, круглі, двоопуклі, з рельєфним надписом «R 14» з одного боку; діаметром приблизно 10 мм.

Фармакотерапевтична група

Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Код АТХ R03D C03.

Фармакодинаміка

Цистеїніллейкотрієни (LTC4, LTD4, LTE4) є потужними ейкозаноїдами запалення, що виділяються різними клітинами, у тому числі опасистими клітинами та еозинофілами. Ці важливі проастматичні медіатори зв’язуються з цистеїніллейкотрієновими рецепторами (CysLT), наявними у дихальних шляхах людини, і спричиняють такі реакції як бронхоспазм, секреція слизу, проникність судин і збільшення кількості еозинофілів.

Перорально введений монтелукаст є активною сполукою, яка з високою вибірковістю і хімічною спорідненістю зв’язується з CysLT1-рецепторами. Відомо, що монтелукаст пригнічує бронхоспазм після інгаляції LTD4 у дозі 5 мг. Бронходилатація спостерігається упродовж 2 годин після перорального застосування; цей ефект є адитивним до бронходилатації, спричиненої β-агоністами. Лікування монтелукастом пригнічувало як ранню, так і пізню фази бронхоконстрикції, спричиненої антигенною стимуляцією. Монтелукаст зменшує кількість еозинофілів периферичної крові у дорослих пацієнтів та дітей порівняно

з плацебо. Відомо, що прийом монтелукасту значно зменшував кількість еозинофілів у дихальних шляхах (за аналізом мокротиння) та у периферичній крові при цьому покращував клінічний контроль бронхіальної астми.

Лікування монтелукастом покращує денні та нічні симптоми астми, доповнює клінічний ефект інгаляційних кортикостероїдів, знижує річну частоту епізодів загострення астми і необхідність використання бета-агоніста.

Фармакокінетика

Всмоктування

Монтелукаст швидко всмоктується після перорального прийому. Після застосування дорослими натще таблеток 10 мг, вкритих плівковою оболонкою, середня максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягалася через 3 години (T_{max}). Середня біодоступність при пероральному застосуванні становила 64 %. Вживання звичайної їжі не впливало на біодоступність і на C_{max} при пероральному застосуванні препарату. Безпека і ефективність були підтверджені під час клінічних досліджень, які проводилися із застосуванням таблеток 10 мг, вкритих плівковою оболонкою, незалежно від часу вживання їжі.

Для таблеток жувальних 5 мг показник C_{max} у дорослих досягався через 2 години після перорального прийому натще. Середня біодоступність у разі перорального застосування становить 73 % і знижується до 63 % у разі прийому зі звичайною їжею.

Після прийому натще таблеток жувальних 4 мг у дітей віком від 2 до 5 років показник C_{max} досягається через 2 години після прийому препарату. Середнє значення C_{max} на 66 % вище, а середнє C_{min} нижче, ніж у дорослих після прийому таблеток 10 мг.

Розподіл

Понад 99 % монтелукасту зв’язується з білками плазми крові. Об’єм розподілу монтелукасту у рівноважному стані в середньому становить від 8 до 11 літрів. У процесі досліджень на щурах із застосуванням радіоактивно міченого монтелукасту проникнення через гематоенцефалічний бар’єр було мінімальним. Крім того, концентрації міченого радіоізотопом матеріалу в усіх інших тканинах через 24 години після введення препарату також виявилися мінімальними.

Метаболізм

Монтелукаст активно метаболізується. Під час досліджень із застосуванням терапевтичних доз метаболіти монтелукасту не виявляються у плазмі крові (у

рівноважному стані) у дорослих пацієнтів і пацієнтів дитячого віку.

Цитохром Р450 2С8 є основним ферментом у метаболізмі монтелукасту. Крім того, цитохроми CYP 3A4 і 2С9 відіграють незначну роль у метаболізмі монтелукасту, хоча ітраконазол (інгібітор CYP 3A4) не змінював фармакокінетичні показники монтелукасту у здорових добровольців, які отримували 10 мг монтелукасту на добу. Згідно з результатами досліджень in vitro з використанням мікросом печінки людини, терапевтичні плазмові концентрації монтелукасту не пригнічують цитохроми Р450 3A4, 2С9, 1А2, 2А6, 2С19 і 2D6. Участь метаболітів у терапевтичній дії монтелукасту є мінімальною.

Виведення

Кліренс монтелукасту з плазми крові у здорових дорослих добровольців у середньому становить 45 мл/хв. Після перорального прийому монтелукасту, міченого ізотопом, 86 % речовини виводиться з калом протягом 5 днів і менше 0,2 % – із сечею. Цей факт у поєднанні з даними про біодоступність монтелукасту при пероральному застосуванні свідчить, що монтелукаст і його метаболіти майже повністю виводяться з жовчю.

Фармакокінетика у різних груп пацієнтів

Пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого і середнього ступеня тяжкості і пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна. Досліджень з участю пацієнтів із порушеннями функції нирок не проводили. Оскільки монтелукаст і його метаболіти виводяться з жовчю, корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок не вважається необхідною. Дані щодо фармакокінетики монтелукасту в пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (понад 9 балів за класифікацією Чайлда-П’ю) відсутні.

У разі прийому високих доз монтелукасту (у 20 та 60 разів вищих за дозу, рекомендовану для дорослих) спостерігалося зниження концентрації теофіліну в плазмі крові. Цей ефект не відзначався у разі прийому рекомендованої дози 10 мг 1 раз на добу.

Показання

Синглон®, таблетки жувальні, по 5 мг показаний дітям віком від 6 до 14 років.

Лікування бронхіальної астми:

- як додатковий засіб лікування бронхіальної астми в пацієнтів із персистуючою астмою легкого та середнього ступеня тяжкості, яка недостатньо контролюється інгаляційними кортикостероїдами, а також у

разі недостатнього контролю астми короткодіючими β-агоністами, що застосовуються у разі потреби;
- як альтернативний засіб лікування, що заміняє низькі дози інгаляційних кортикостероїдів, у пацієнтів із персистуючою бронхіальною астмою легкого ступеня тяжкості, в яких останнім часом не відзначалося тяжких нападів бронхіальної астми, що вимагають застосування пероральних кортикостероїдів, а також у пацієнтів, які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Профілактика астми, домінуючим компонентом якої є бронхоспазм, індукований фізичним навантаженням.
- Полегшення симптомів сезонного та цілорічного алергічного риніту.

Протипоказання

- Гіперчутливість до монтелукасту або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Дитячий вік до 2 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Синглон® можна призначати разом з іншими препаратами, що зазвичай застосовуються для профілактики або тривалого лікування бронхіальної астми. Під час досліджень взаємодії між лікарськими засобами клінічна доза монтелукасту не мала важливого клінічного впливу на фармакокінетику таких препаратів: теофілін, преднізон, преднізолон, пероральні контрацептиви (етинілестрадіол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин та варфарин.

У пацієнтів, які одночасно приймали фенобарбітал, площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для монтелукасту знижувалася приблизно на 40 %. Оскільки монтелукаст метаболізується за допомогою CYP 3A4, 2C8 і 2C9, необхідно дотримуватися обережності, особливо щодо дітей, якщо монтелукаст призначати одночасно з індукторами CYP 3A4, 2C8 і 2C9, наприклад фенітоїном, фенобарбіталом і рифампіцином.

Дослідження in vitro продемонстрували, що монтелукаст є потужним інгібітором CYP 2C8. Проте дані клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів, що включають монтелукаст і розиглітазон (маркерний субстрат; препарат, що метаболізується за допомогою CYP 2C8), показали, що монтелукаст не є інгібітором CYP 2C8 in vivo. Таким чином, монтелукаст не впливає значною мірою на метаболізм препаратів, що метаболізуються за допомогою цього ферменту (наприклад, паклітакселу, розиглітазону та репаглініду).

Під час досліджень in vitro було встановлено, що монтелукаст є субстратом CYP 2C8 і меншою мірою - 2C9 та 3A4. У процесі клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів із застосуванням монтелукасту і гемфіброзилу (інгібітора CYP 2C8 і 2C9), гемфіброзил підвищував системний вплив монтелукасту у 4,4 раза. У разі одночасного застосування з гемфіброзилом або іншими потужними інгібіторами CYP 2C8 корекція дози монтелукасту не потрібна, але лікар повинен враховувати підвищений ризик виникнення побічних реакцій.

За результатами досліджень in vitro не очікується виникнення клінічно важливих взаємодій з менш потужними інгібіторами CYP 2C8 (наприклад, із триметопримом). Одночасне застосування монтелукасту з ітраконазолом, потужним інгібітором CYP 3A4, не призводило до істотного підвищення системного впливу монтелукасту.

Особливості застосування

Пацієнтів необхідно попередити, що Синглон® для перорального застосування ніколи не слід застосовувати для лікування гострих нападів бронхіальної астми, а також про те, що вони повинні завжди мати при собі відповідний препарат невідкладної допомоги. У разі гострого нападу слід застосовувати інгаляційні β-агоністи короткої дії. Пацієнти повинні якнайшвидше проконсультуватися з лікарем, якщо вони потребують більшої кількості β-агоніста короткої дії, ніж зазвичай.

Не слід різко замінювати монтелукастом терапію інгаляційними або пероральними кортикостероїдами.

Відсутні дані на підтвердження того, що дозу пероральних кортикостероїдів можна зменшувати у разі одночасного застосування монтелукасту.

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують протиастматичні засоби, у тому числі монтелукаст, може спостерігатися системна еозинофілія, інколи супроводжувана клінічними проявами васкуліту (так званий синдром Чарга-Строса), лікування якого здійснюється шляхом системної кортикостероїдної терапії. Такі випадки зазвичай (але не завжди) були пов’язані зі зменшенням дози або припиненням застосування перорального кортикостероїдного препарату. Можливий взаємозв’язок між антагоністами лейкотрієнових рецепторів та появою синдрому Чарга-Строса неможливо спростувати або підтвердити. Лікарі повинні пам’ятати про можливість виникнення у пацієнтів еозинофілії, васкулітного висипу, погіршання легеневої симптоматики, ускладнень з боку серця та/або нейропатії. Пацієнтів, у яких виникли такі симптоми, слід повторно обстежити і переглянути їх схему лікування.

Лікування монтелукастом не дозволяє пацієнтам з аспіринзалежною бронхіальною астмою застосовувати ацетилсаліцилову кислоту або інші нестероїдні протизапальні засоби.

Повідомлялося про виникнення психоневрологічних реакцій у дорослих, дітей та підлітків, які приймали Синглон® (див. розділ «Побічні реакції»). Лікарі та пацієнти повинні пам’ятати про можливість виникнення психоневрологічних реакцій. Пацієнтам та/або доглядальникам слід дати вказівки про те, щоб вони повідомляли свого лікаря про виникнення таких змін. Лікарі повинні уважно оцінити ризики та користь продовження лікування препаратом Синглон® при розвитку таких реакцій.

Синглон®, таблетки жувальні по 4 мг, містить 1,2 мг аспартаму в кожній таблетці, що еквівалентно 0,674 мг фенілаланіну на дозу.

Синглон®, таблетки жувальні по 5 мг, містить 1,5 мг аспартаму в кожній таблетці, що еквівалентно 0,842 мг фенілаланіну на дозу.

Аспартам гідролізується в шлунково-кишковому тракті при пероральному прийомі. Одним з основних продуктів гідролізу є фенілаланін, що може бути шкідливим для пацієнтів із фенілкетонурією.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) на одну жувальну таблетку натрію, тобто практично вільний від натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не очікується впливу монтелукасту на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами. Проте у окремих пацієнтів може виникати сонливість та/або запаморочення, таким пацієнтам під час прийому препарату Синглон® слід утриматися від керування автомобілем або іншими механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Дослідження на тваринах не демонструють шкідливого впливу на вагітність або ембріональний/фетальний розвиток.

Наявні дані з опублікованих проспективних та ретроспективних когортних досліджень із застосуванням монтелукасту вагітними жінками, які оцінюють значущі вроджені вади у дітей, не встановили ризику, пов’язаного зі застосуванням лікарського засобу. Наявні дослідження мають методологічні обмеження, включаючи невеликий розмір вибірки, в деяких випадках

ретроспективний збір даних, і несумісні групи порівняння.

Годування груддю. Дослідження на щурах продемонстрували, що монтелукаст проникає в молоко. Невідомо, чи виводиться монтелукаст у грудне молоко у жінок.

Синглон® можна застосовувати в період годування груддю, тільки якщо це вважається безумовно необхідним.

Спосіб застосування та дози

Спосіб застосування

Для перорального застосування. Таблетки потрібно розжувати перед ковтанням.

Пацієнтам із бронхіальною астмою та алергічним ринітом (сезонним та цілорічним) необхідно приймати 1 таблетку жувальну 4 мг 1 раз на добу. Для полегшення симптомів алергічного риніту час прийому слід підбирати індивідуально.

Синглон®, таблетки жувальні по 5 мг

Синглон®, таблетки жувальні по 5 мг, не застосовувати дітям віком до 6-ти років. Безпека та ефективність застосування препарату Синглон®, таблетки жувальні по 5 мг, у дітей віком до 6-ти років не встановлені.

Рекомендована доза дітям віком від 6 до 14 років становить 5 мг (1 жувальна таблетка) на добу, увечері. Застосовування відносно їди: Синглон®, таблетки жувальні по 5 мг, слід застосовувати за 1 годину до або через 2 години після вживання їжі. Підбирати дозування цій віковій групі не потрібно.

Загальні рекомендації. Терапевтичний вплив препарату Синглон® на показники контролю бронхіальної астми настає впродовж 1 дня. Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати приймати препарат Синглон®, навіть якщо контроль астми досягнутий, а також у періоди загострення астми.

Особливі групи пацієнтів. Немає необхідності у корекції дози пацієнтам із порушеннями функції нирок або з порушеннями функції печінки від легкого до середнього ступеня. Дані щодо пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня відсутні. Для хлопчиків і дівчаток застосовуються однакові дози.

Застосування препарату Синглон® як альтернативного методу лікування замість низькодозових інгаляційних кортикостероїдів у разі персистуючої *бронхіальної* астми легкого ступеня. Монтелукаст не рекомендований як монотерапія для

пацієнтів із персистуючою астмою помірного ступеня. Застосування монтелукасту як альтернативи низькодозовим інгаляційним кортикостероїдам дітям із персистуючою бронхіальною астмою легкого ступеня слід розглядати тільки для пацієнтів, у яких за останній час не було серйозних нападів бронхіальної астми, що вимагали застосування пероральних кортикостероїдів, і які не можуть застосовувати інгаляційні кортикостероїди. Персистуюча бронхіальна астма легкого ступеня визначається як виникнення симптомів астми частіше 1 разу на тиждень, але рідше 1 разу на добу, виникнення нічних симптомів частіше 2 разів на місяць, але рідше 1 разу на тиждень, і нормальна функція легенів у періодах між епізодами бронхіальної астми. Якщо достатнього контролю астми не досягнуто, у подальшому (зазвичай впродовж 1 місяця) слід визначити необхідність у додатковій або іншій протизапальній терапії, ґрунтуючись на послідовному лікуванні симптомів бронхіальної астми. Слід періодично оцінювати стан пацієнтів на предмет контролю бронхіальної астми.

Лікування препаратом Синглон® залежно від інших засобів лікування *бронхіальної* астми. Якщо препарат Синглон® застосовується як додатковий засіб до інгаляційних кортикостероїдів, Синглон® не повинен різко заміняти інгаляційні кортикостероїди (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Препарат Синглон®**,** таблетки жувальні по 5 мг, застосовувати дітям віком від 6 до 14 років.

Передозування

Спеціальна інформація щодо передозування препарату Синглон® відсутня. У процесі досліджень хронічної бронхіальної астми монтелукаст призначали у дозах до 200 мг/добу дорослим пацієнтам протягом 22 тижнів, а у короткочасних дослідженнях – у дозах до 900 мг/добу протягом приблизно 1 тижня; ці дози не спричиняли будь-яких клінічно важливих побічних реакцій.

Протягом періоду післяреєстраційного застосування та під час клінічних досліджень надходили повідомлення про гостре передозування монтелукасту. Вони включали прийом препарату дорослими і дітьми у дозах, що перевищують 1000 мг (приблизно 61 мг/кг у дитини віком 42 місяці). Отримані клінічні і лабораторні дані відповідали профілю безпеки у дорослих пацієнтів і дітей. У більшості випадків передозування про побічні реакції не повідомлялося. Найчастіше спостерігалися побічні реакції, що відповідали профілю безпеки монтелукасту, які включали біль у животі, сонливість, спрагу, головний біль, блювання та психомоторну гіперактивність.

Невідомо, чи виводиться монтелукаст за допомогою перитонеального діалізу або гемодіалізу.

Побічні реакції

Таблиця частоти побічних реакцій

Клас систем органів	Побічні реакції	Част
Інфекції та інвазії	Інфекції верхніх дихальних шляхів†	дуж
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Підвищена схильність до кровотеч	поод
	Тромбоцитопенія	рідк
Порушення з боку імунної системи	Реакції гіперчутливості, в тому числі анафілаксія	неча
	Еозинофільна інфільтрація печінки	рідк
Порушення з боку психіки	Порушення сну, включаючи нічні кошмари, безсоння, сомнамбулізм, тривожність, ажитація, в тому числі агресивна поведінка або ворожість, депресія, психомоторна гіперактивність (включаючи дратівливість, неспокій, тремор§)	неча
	Порушення уваги, погіршення пам’яті, тик	поод
	Галюцинації, дезорієнтація, суїцидальні думки та поведінка (суїцидальність), обсесивно-компульсивні розлади, дисфемія	рідк
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	част
	Запаморочення, млявість, парестезія/гіпоестезія, судоми	неча

Порушення з боку серця	Відчуття серцебиття	поод
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	Носова кровотеча	неча
	Синдром Чарга-Строса (див. розділ «Особливості застосування»)	рідк
	Легенева еозинофілія	рідк
Порушення з боку ШКТ	Діарея‡, нудота‡, блювання‡, біль у животі	част
	Сухість у роті, диспепсія	неча
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Підвищення рівня трансаміназ сироватки (АЛТ, АСТ)	част
	Гепатит (включаючи холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане ураження печінки)	рідк
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Висип‡	част
	Схильність до появи синців, кропив’янка, свербіж	неча
	Ангіоневротичний набряк	поод
	Вузликова еритема, мультиформна еритема	рідк
Порушення з боку кістково-м’язової системи і сполучної тканини	Артралгія, міалгія, у тому числі м’язові спазми	неча

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Енурез у дітей	неча
Загальні розлади і побічні реакції, викликані прийомом лікарського засобу	Гіпертермія ‡, спрага	част
	Астенія/підвищена втомлюваність, нездужання, набряки	неча

*Частота визначена згідно з частотою повідомлень у базі даних клінічних досліджень: дуже часті (≥ 1/10), часті (від ≥ 1/100 до <1/10), нечасті (від ≥ 1/1000 до <1/100), поодинокі (від ≥ 1/10000 до <1/1000), рідкісні (<1/10000).

†Про цю побічну реакцію повідомлялося з частотою «дуже часті» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень.

‡Про цю побічну реакцію повідомлялось з частотою «часті» у пацієнтів, які застосовували монтелукаст, а також у пацієнтів, які отримували плацебо, під час клінічних досліджень.

Частота «поодинокі».

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 ^{o}C в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла та вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 14 (7×2), 28 (7×4) або 56 (7×8) таблеток у блістерах, у картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

H-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.